



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 651 305 A5

⑤ Int. Cl.⁴: C 07 D 495/04

// A 61 K 31/505 (C 07 D 495/04,
239:00, 335:00)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 1077/83

㉒ Anmeldungsdatum: 25.02.1983

㉓ Priorität(en): 25.02.1982 JP 57-29594
01.02.1983 JP 58-15097

㉔ Patent erteilt: 13.09.1985

㉕ Patentschrift
veröffentlicht: 13.09.1985

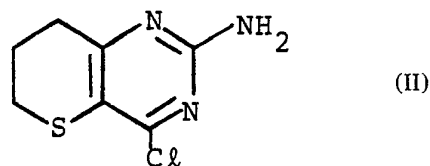
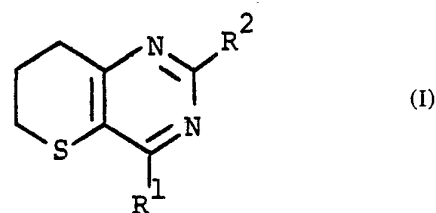
㉗ Inhaber:
Maruko Seiyaku Co., Ltd., Nagoya-shi/Aichi (JP)

㉘ Erfinder:
Ohno, Sachio, Nishikasugai-gun/Aichi (JP)
Mizukoshi, Kiyoshi, Iwakura-shi/Aichi (JP)
Komatsu, Osamu, Kasugai-shi/Aichi (JP)
Yamamoto, Hajimu, Nagoya-shi/Aichi (JP)
Kunou, Yasuo, Nagoya-shi/Aichi (JP)

㉙ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

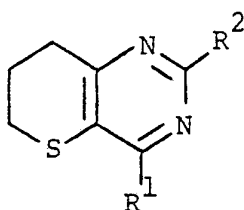
⑤④ **Thiopyranopyrimidin-Verbindungen und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.**

⑤⑦ Die neuen Thiopyranopyrimidinverbindungen entsprechen der Formel I, worin die Substituenten R¹ und R² die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben. Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zeigen hervorragende hypoglykämische und antiallergische Wirkung, Antihistaminwirkung und inhibierende Wirkung gegen Blutplättchen-Aggregation. Diese Verbindungen sind nützliche Substanzen für die Verhütung und Behandlung von verschiedenen, durch Diabetes, Allergien und dgl. verursachte Störungen. Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann nach verschiedenen Alternativverfahren unter Verwendung des ebenfalls neuen 2-Amino-4-chlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]-pyrimidins der Formel II als Ausgangsmaterial hergestellt werden.



PATENTANSPRÜCHE

1. Thiopyranopyrimidinverbindungen der Formel



(I)

worin R¹ Amino, Methylamino, Hydroxyethylamino, Pyrrolidino, Morpholino oder gegebenenfalls N-substituiertes Piperazino, und R² Amino, Methylamino, Dimethylamino, gegebenenfalls N-substituiertes Piperazino, Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino bedeuten, und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

2. 4-Amino-2-(N-methylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze nach Anspruch 1.

3. 4-Methylamino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze nach Anspruch 1.

4. 2-Amino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze nach Anspruch 1.

5. 4-Amino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze nach Anspruch 1.

6. 2-Piperazino-4-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze nach Anspruch 1.

7. 2-(N-Methylpiperazino)-4-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze nach Anspruch 1.

8. 4-Morpholino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze nach Anspruch 1.

9. 2-(N-Methylpiperazino)-4-morpholino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze nach Anspruch 1.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Thiopyranopyrimidinverbindungen und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, die hervorragende hypoglykämische Wirksamkeit, d.h. den Blutzuckergehalt senkende Wirkung, Blutplättchenaggregation verhindernde, antihistamin und antiallergische Wirksamkeit zeigen und somit nützlich sind für die Verhütung und Behandlung von verschiedenen, durch Diabetes, Allergien und dgl. verursachte Störungen.

Bisher wurden verschiedene Studien hinsichtlich der pharmakologischen Wirkungen von Thienopyrimidinverbindungen gemacht, wie beispielsweise in den US-PS 3.272.811, 3.318.881 und 3.318.883, und in der GB-PS 1,048,986 beschrieben. Die Pharmakologie von Thiopyranopyrimidinverbindungen wurde bisher jedoch noch nicht ausgedehnt erforscht.

Als Resultat von Studien hinsichtlich der Synthese und Verwendbarkeit von neuen Thiopyranopyrimidinverbindungen wurde gefunden, dass Thiopyranopyrimidinverbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze die vorstehend genannten pharmakologischen Wirkungen in hervorragendem Ausmass aufweisen.

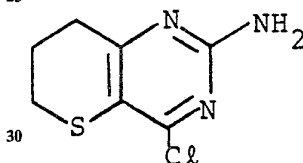
Gegenstand der Erfindung sind somit die im Patentanspruch 1 definierten Thiopyranopyrimidinverbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

5 Beispiele für N-substituiertes Piperazino als Substituenten R¹ und R² in der Formel I sind N-Alkylpiperazino mit 1-4 C-Atomen im Alkylrest, N-Benzylpiperazino, N-Formylpiperazino, N-(Halogenbenzyl)piperazino mit Chlor oder Brom als Halogen.

10 Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I umfassen nichttoxische anorganische und organische Säuresalze. Bevorzugt sind Hydrochlorid, Sulfat, Hydrobromid, Methansulfonat, Maleat, Fumarat. Tartrat und dgl. Es ist zu beachten, dass die Verbindungen der Formel I mono- oder dibasisch und deren Säureadditionssalze demzufolge Mono- oder Disäuresalze sein können.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I können nach den nachstehenden Alternativverfahren hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I, worin R² für die Amino-Gruppe -NH₂ steht, können hergestellt werden durch Reaktion des neuen Ausgangsmaterials 2-Amino-4-chlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin der Formel

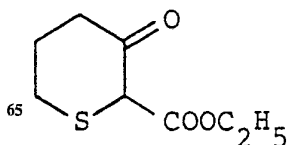


II

mit einem molaren Überschuss, beispielsweise 2-10 mol, eines Amins R¹H mit entsprechendem Amino R¹, beispielsweise Amoniak, Methylamin, Ethanolamin, Pyrrolidin, Morpholin, gegebenenfalls substituiertes Piperazin, gegebenenfalls in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, wie Dichlormethan, Chloroform, Benzol, Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran und dgl., bei 0-100°C während 30 min bis 10 h. Das so erhaltene Endprodukt kann vorzugsweise auf bekannte Art gereinigt werden, beispielsweise durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie, wobei ein gereinigtes Endprodukt der Formel I erhalten wird.

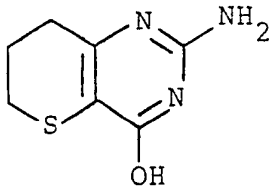
Alternativ können Verbindungen der Formel I, worin R² die Aminogruppe -NH₂ und R¹ N-substituiertes Piperazino bedeuten, hergestellt werden durch Reaktion der entsprechenden (R¹) Piperazinoverbindung 2-Amino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin, die wie vorstehend beschrieben erhalten wird, mit einem Alkylhalogenid, wie Methyl- oder Ethylbromid, Propylchlorid und dgl. (Alkylierung); einem Benzylhalogenid, wie Benzylchlorid (Benzylisierung) oder einem Halogenbenzylhalogenid, wie Chlorbenzyl-, Brombenzyl-, Fluorbenzylchlorid und dgl. (Halogenbenzylisierung), in Gegenwart einer Base, wie Kalium- oder Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat und dgl., in einem Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran und dgl..

Die neuen Ausgangsverbindungen der Formel II können hergestellt werden durch Reaktion von Ethyl-3-oxo-tetrahydrothiopyran-2-carboxylat der Formel



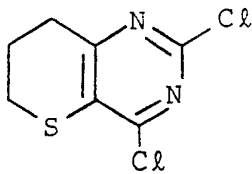
mit Guaninidincarboxylat, in Gegenwart einer Base, wie

Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium-methoxyd oder -ethoxyd und dgl., in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol und dgl., zur Bildung der neuen Verbindung 2-Amino-4-hydroxy-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin der Formel

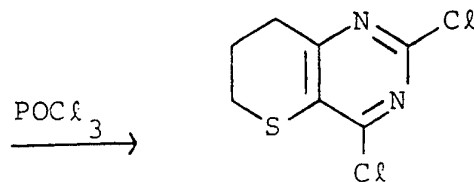
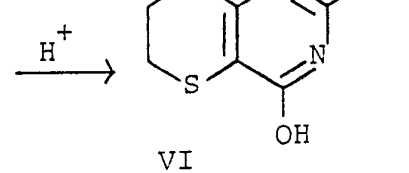
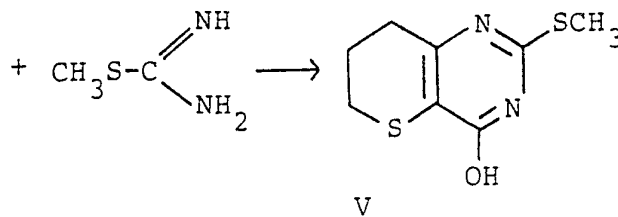
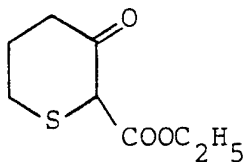


und Reaktion der erhaltenen Verbindung mit Phosphoroxchlorid unter Erwärmung in Gegenwart eines tertiärenamins, wie N,N-Dimethylanilin, Diethylanilin.

Die Verbindungen der Formel I, worin R² ein anderer Substituent als Amino ist, können hergestellt werden durch Reaktion von 2,4-Dichlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]-



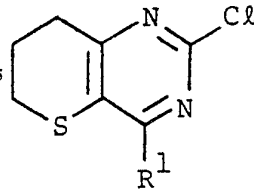
mit einem molaren Überschuss, beispielsweise 2–6 mol, eines dem Substituenten R¹ entsprechenden Amin der Formel R¹H, beispielsweise Ammoniak, Methylamin, Ethanolamin, Morpholin, gegebenenfalls N-substituiertes Piperazin, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Lösungsmittels wie Dichlormethan, Chloroform, Benzol, Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Wasser und dgl., bei 0–100°C während 30 min bis 10 h, Reinigung des erhaltenen Reaktionsproduktes auf konventionelle Art, wie Umkristallisation oder Säulenchromatographie, wobei ein neues 2-Chlor-4-substituiertes-7,8-dihydro-



III

Nach dem vorstehenden Reaktionsschema wird Ethyl-3-oxo-tetrahydrothiopyran-2-carboxylat in Gegenwart eines basischen Katalysators, wie Kalium- oder Natriumhydroxid oder -carbonat, Natriumhydrid, -methoxid, -ethoxid und dgl., in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, N,N-Dimethylformamid, zur Reaktion gebracht, wobei die 2-Methylthio-thiopyrano-pyrimidinverbindung der Formel V erhalten wird, die dann unter sauren Bedingungen, vorzugsweise in einem Gemisch von Essigsäure und

6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin der Formel



IV

erhalten wird, das dann mit einem dem Substituenten R²H, beispielsweise Methylamin, Dimethylamin, gegebenenfalls N-substituiertes Piperazin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin, unter den vorstehend hinsichtlich der Reaktion der Verbindung der Formel III und dem Amin beschriebenen Bedingungen zur Reaktion gebracht wird. Das erhaltene Endprodukt kann auf konventionelle Art, beispielsweise Umkristallisation oder Säulenchromatographie, gereinigt werden, wobei ein gereinigtes Endprodukt der Formel I erhalten wird.

Alternativ können Verbindungen der Formel I, worin R¹ Piperazin bedeutet, hergestellt werden durch Reaktion der Verbindung der Formel III mit N-Formylpiperazin unter Bildung von 2-Chlor-4-(N-formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und Reaktion der erhaltenen Verbindung mit einem dem Substituenten R² entsprechenden Amin, wobei ein 2-substituiertes 4-(N-Formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin erhalten wird, das mit einer Mineralsäure, wie Salz- oder Schwefelsäure und dgl., deformyliert wird.

Nach einem weiteren Alternativverfahren können Verbindungen der Formel I, worin R² N-substituiertes Piperazino bedeutet, auch aus einer entsprechenden Piperazino-Verbindung auf gleiche Art, wie vorstehend zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ N-substituiertes Piperazino und R²-NH₂ bedeuten, hergestellt werden, d.h. durch Alkylierung, Benzylierung, Halogenbenzylierung und dgl..

Das Ausgangsmaterial 2,4-Dichlorthiopyranopyrimidin der Formel III ist eine neue Verbindung und kann nach dem nachstehenden Reaktionsschema hergestellt werden:

Wasser, unter Bildung der 2,4-Dihydroxythiopyranopyrimidinverbindung der Formel VI erwärmt wird. Danach wird die erhaltene Verbindung der Formel VI, gegebenenfalls in Anwesenheit eines tertiären Amins, wie N,N-Dimethylanilin oder -Diethylanilin und dgl., mit Phosphoroxchlorid zur Reaktion gebracht, wobei die Ausgangsverbindung der Formel III erhalten wird.

Solcherart hergestellte Verbindungen der Formel I sind freie Basen und können leicht zu deren Mono- oder Di-säure-

additionssalz auf konventionella Art umgewandelt werden, beispielsweise durch Reaktion der Base mit jeder beliebigen, nichttoxischen Säure in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, Dichlormethan, Chloroform und dgl..

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können Warmblütern, einschliesslich Menschen, oral oder parenteral, beispielsweise intravenös, allein oder im Gemisch mit anderen pharmazeutischen Träger-, Streck-, Bind-, Gleitmitteln und dergleichen, in Dosierungsformen, wie Tabletten, Granulat, Pulver, Kapseln, injizierbaren Zubereitungen und dgl., verabreicht werden. Geeignete Hilfsmittel zur Bildung der genannten Dosierungsformen sind beispielsweise Stärke, Dextrin, Sucrose, Lactose, Kieselsäure, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Glycerin, Agar, Kalziumcarbonat, Natriumbicarbonat, Paraffin, Cetylalkohol, Stearinsäureester, Kaolin, Bentonit, Talkum, Kalzium- und Magnesiumstearat, Polyethylenglykol, Wasser, Ethanol, Isopropylalkohol, Propylenglykol und dgl.

Die Dosierung der Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze liegt üblicherweise im Bereich von 0,1–20 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei oraler Verabreichung und von 0,01–3 mg/kg/d bei intravenöser Verabreichung, entweder in Form einer einzelnen Dosierung oder von mehreren Teildosierungen, wobei die Dosierung in Abhängigkeit von der Schwere der zu behandelnden Störung, vom Alter der Patienten und von verschiedenen anderen Faktoren, entsprechend erhöht oder vermindert werden kann.

In den nachstehenden Beispielen werden Ausführungsformen der Erfindung erläutert.

Beispiel 1

11 g 2-Amino-4-Chlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurden in 150 ml Benzol gelöst und in heissem Zustand mit 30 g wasserfreiem Piperazin versetzt. Nach Erwärmung während 3 h wurde das Gemisch unter vermindertem Druck konzentriert und mit Wasser versetzt. Das Gemisch wurde mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei Kristalle erhalten wurden. Die erhaltenen Kristalle wurden in Methanol in das entsprechende Hydrochlorid überführt und nach Behandlung mit Aktivkohle wurde das Hydrochlorid wieder zu einer freien Base umgewandelt. Die freie Base wurde aus einem Gemisch von Chloroform und Diethylether umkristallisiert, wobei 11 g 2-Amino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form von farblosen Nadeln mit F. 176–178°C erhalten wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 1,80 (1H, br s), 1,96–2,40 (2H, m), 2,60–3,15 (8H, m), 3,22–3,53 (4H, m), 4,99 (2H, br s).

Ein Teil der so erhaltenen freien Base wurde in Ethanol in das Maleat umgewandelt und aus Methanol/Wasser/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei 2-Amino-4-Piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-dimaleat mit F. 185–187°C erhalten wurde.

Dihydrochlorid, umkristallisiert aus Methanol/Isopropylalkohol: farblose Nadeln mit F. 231–234°C.

Das Ausgangsmaterial 2-Amino-4-chlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurde folgendermassen hergestellt:

56,4 g Ethyl-3-oxotetrahydrothiopyran-2-carboxylat

wurden bei Zimmertemperatur unter Rühren zu einer Lösung von 6,9 g Natriummetall in 300 ml Ethanol gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde dem Gemisch Wasser zugesetzt und das Gemisch mit Essigsäure angesäuert. Die ausgefallten 5 Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser und danach mit einem geringen Mengenanteil Isopropylalkohol gewaschen und luftgetrocknet, wobei 45 g 2-Amino-4-hydroxy-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form von farblosen Nadeln mit F. oberhalb 300°C erhalten wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 1,70–2,25 (2H, m), 2,30–2,66 (2H, m), 2,69–3,03 (2H, m), 6,10–6,83 (2H, m).

Ein Gemisch von 14 g des erhaltenen Produktes, 65 ml 15 Phosphoroxychlorid und 10 ml N,N-Dimethylanilin wurde bei einer Heizbadtemperatur von 135°C während 1 h erwärmt und nach Abkühlen zwecks Zersetzung auf Eis gegossen. Dann wurde das Gemisch mit wässrigem Ammoniak auf den pH-Wert 4 gestellt und die ausgefallten Kristalle wurden 20 abfiltriert, mit Wasser und dann mit einem geringen Mengenanteil Diethylether gewaschen und luftgetrocknet, wobei 14 g braune Kristalle erhalten wurden. Ein Teil der erhaltenen Kristalle wurde aus Chloroform umkristallisiert, wobei 2-Amino-4-chlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyri- 25 midin in Form von farblosen Prismen mit F. 196–198°C erhalten wurde.

NMR (CDCl₃)δ: 1,95–2,50 (2H, m), 2,60–3,30 (4H, m), 5,32 (2H, br s).

Beispiel 2

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehen wurde 2-Amino-4-(N-methylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin hergestellt und aus Dichlormethan/ 35 Diethylether zu farblosen Prismen mit F. 156–159°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,90–3,05 (10H, m), 2,33 (3H, s), 3,20–3,70 (4H, m), 5,10 (2H, br s).

Das Dimaleat wurde aus Methanol/Wasser zu farblosen Prismen mit F. 180–185°C (Zers.) umkristallisiert.

Beispiel 3

3 g des gemäss Beispiel 1 hergestellten 2-Amino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurden in 50 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, mit 7 g Kaliumcarbonat versetzt und unter Rühren erwärmt. Dann wurden 5 g 50 Benzylchlorid eingetropt und das Gemisch wurde während 3 h reagieren gelassen. Nach Abkühlen wurde das Gemisch mit Diethylether und Wasser versetzt und dann mit Salzsäure angesäuert. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. 55 Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die erhaltenen rohen Kristalle wurden aus Benzol/Diethylether umkristallisiert, wobei 3 g 2-Amino-4-(N-benzyl-piperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form von farblosen Flocken mit F. 124–127°C erhalten wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 2,03–2,46 (2H, m), 2,47–3,06 (8H, m), 3,30–3,65 (4H, m), 3,56 (2H, s), 4,81 (2H, br s), 7,16–7,50 (5H, m).

Das Dihydrochlorid wurde aus Methanol/Isopropylalkohol zu farblosen Prismen mit F. 215–217°C umkristallisiert.

Beispiel 4

7 g 2-Chlor-4-(N-Formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurden in 100 ml eines 1:1 Vol. Methanol/Ethanol-Gemischs gelöst, mit 50 ml 40%iger wässriger Lösung von Methylamin versetzt und dann unter Erwärmung während 7 h sachte gerührt. Nach Zugabe eines grossen Mengenteils Wasser wurde das Gemisch mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der erhaltene Rückstand durch Silikagel-Säulenchromatographie und Eluierung mit einem 1:1 Vol. Ethylacetat/n-Hexan-Gemisch gereinigt, wobei 3 g 2-Methylamino-4-(N-formyl-piperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form von farblosen Prismen mit F. 149–151°C erhalten wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 1,95–2,43 (2H, m), 2,63–3,08 (4H, m), 2,96 (3H, m), 3,25–3,85 (8H, m), 4,97 (1H, m), 8,10 (1H, s).

Das Ausgangsmaterial 2-Chlor-4-(N-formyl-piperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurde folgendermassen hergestellt:

40 g 2,4-Dichlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurden in 200 ml Chloroform gelöst und in die Lösung wurden 87 g N-Formylpiperazin unter Eiskühlung eingetropft, wonach während 2 h gerührt wurde. Dann wurde dem Gemisch Wasser zugesetzt und die Chloroformschicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert, wobei 40 g des erwünschten Produktes mit F. 138–140°C erhalten wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 2,05–2,53 (2H, m), 2,76–3,20 (4H, m), 3,36–3,86 (8H, m), 8,12 (1H, s).

Beispiel 5

Ein Gemisch von 2,5 g des gemäss Beispiel 4 hergestellten 2-Methylamino-4-(N-formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin, 50 ml Ethanol und 4 ml Salzsäure konz. wurde auf einem Wasserbad während 2 h erwärmt, nach Abkühlung mit Wasser versetzt, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Ethanol in das entsprechende Maleat umgewandelt. Das erhaltene Maleat wurde aus Methanol/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei 2,5 g 2-Methylamino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-dimaleat in Form von farblosen Nadeln mit F. 162–165°C erhalten wurden.

Beispiel 6

Nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehen wurde 2-Morpholino-4-(N-formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin hergestellt und aus Dichlormethan/Petrolether zu farblosen Nadeln mit F. 131–134°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,90–2,40 (2H, m), 2,52–3,06 (4H, m), 3,23–3,90 (16H, m), 8,06 (1H, s).

Beispiel 7

Ein Gemisch von 2,3 g gemäss Beispiel 6 hergestelltes 2-Morpholino-4-(N-formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin, 10 ml Ethanol und 3 ml Salzsäure konz. wurde auf einem Wasserbad während 30 min erwärmt,

nach Abkühlung mit Wasser versetzt, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei 2 g 2-Morpholino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form eines gelben Öls erhalten wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 1,86 (1H, s), 2,00–2,45 (2H, m), 2,63–3,18 (8H, m), 3,23–3,56 (4H, m), 3,72 (8H, s).

Das Maleat wurde aus Methanol/Wasser zu farblosen Nadeln mit F. 202–204°C umkristallisiert.

Beispiel 8

Nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehen wurde 2-Piperidino-4-(N-formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin hergestellt und aus Dichlormethan/Petrolether zu farblosen Nadeln mit F. 103–105°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,40–1,83 (6H, m), 2,00–2,46 (2H, m), 2,60–3,13 (4H, m), 3,20–3,90 (12H, m), 8,06 (1H, s).

Beispiel 9

Nach dem in Beispiel 7 beschriebenen Vorgehen wurde aus gemäss Beispiel 8 hergestelltem 2-Piperidino-4-(N-formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin 2-Piperidino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form eines farblosen Öls hergestellt.

NMR (CDCl₃)δ: 1,46–1,80 (6H, m), 1,86 (1H, s), 2,03–2,46 (2H, m), 2,63–3,16 (8H, m), 3,23–3,53 (4H, m), 3,53–3,90 (4H, m).

Das Dimaleat wurde aus Methanol/Wasser/Isopropylalkohol zu farblosen Nadeln mit F. 198–200°C umkristallisiert.

Beispiel 10

Nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehen wurde 2-Dimethylamino-4-(N-formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin hergestellt und aus Dichlormethan/Petrolether zu farblosen Prismen mit F. 132–133°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,95–2,47 (2H, m), 2,62–3,05 (4H, m), 3,09 (6H, s), 3,23–3,85 (8H, m), 8,08 (1H, s).

Beispiel 11

Nach dem in Beispiel 7 beschriebenen Vorgehen wurde aus gemäss Beispiel 10 hergestelltem 2-Dimethylamino-4-(N-formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin 2-Dimethylamino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin hergestellt und aus Dichlormethan/Petrolether zu farblosen Kristallen umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,92 (1H, s), 1,97–2,43 (2H, m), 2,62–3,20 (8H, m), 3,09 (6H, s), 3,25–3,65 (4H, m).

Die erhaltene freie Base wurde in das entsprechende Fumarat umgewandelt und aus Ethanol/Wasser zu farblosen Prismen mit F. 155–157°C umkristallisiert.

Beispiel 12

Nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehen wurde 2-Pyrrolidino-4-(N-formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin hergestellt und aus Ethylacetat/n-Hexan zu farblosen Prismen mit F. 135–137°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,79–2,43 (6H, m), 2,63–3,07 (4H, m), 3,27–3,83 (12H, m), 8,08 (1H, s).

Beispiel 13

Nach dem in Beispiel 7 beschriebenen Vorgehen wurde aus gemäss Beispiel 12 hergestelltem 2-Pyrrolidino-4-(N-formylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin 2-Pyrrolidino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin hergestellt und aus Benzol/Petrolether zu farblosen Prismen mit F. 130–132°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,77–2,40 (7H, m), 2,60–3,13 (8H, m), 3,20–3,75 (8H, m).

Das Dimaleat wurde aus Ethanol/Wasser zu farblosen Prismen mit F. 166–169°C umkristallisiert.

Beispiel 14

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Vorgehen wurde aus gemäss Beispiel 13 hergestelltem 2-Pyrrolidino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin 4-(N-Benzylpiperazino)-2-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form von farblosen Flocken von F. 137–139°C hergestellt.

NMR (CDCl₃)δ: 1,80–2,42 (6H, m), 2,45–3,02 (8H, m), 3,30–3,70 (10H, m), 7,18–7,50 (5H, m).

Das Dichlorid wurde aus Aceton/Methanol zu hellgelben Prismen mit F. 193–195°C umkristallisiert.

Beispiel 15

4 g 2-Chlor-4-(N-methylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurden in 50 ml Ethanol gelöst und die erhaltene Lösung wurde, zusammen mit 30 ml einer wässrigen Lösung von Dimethylamin in einem verschlossenen Rohr während 5 h auf 90–100°C erwärmt. Dann wurde das Gemisch konzentriert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und die erhaltene ölige Substanz in Ethanol/Diethylether in das Maleat umgewandelt. Das erhaltene Maleat wurde aus Ethanol/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei 6 g 2-Dimethylamino-4-(N-methylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-dimaleat in Form von farblosen Prismen mit F. 143–144°C erhalten wurden. Ein Teil des erhaltenen Dimaleats wurde mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert, wobei die freie Base in Form eines gelben Öls erhalten wurde.

NMR (CDCl₃)δ: 1,95–3,05 (10H, m), 2,32 (3H, s), 3,12 (6H, s), 3,30–3,70 (4H, m).

Das Ausgangsmaterial 2-Chlor-3-(N-methylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurde nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehen aus 2,4-Dichlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und N-Methylpiperazin hergestellt und fiel in Form von farblosen Prismen mit F. 81–84°C an.

NMR (CDCl₃)δ: 2,00–2,70 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,73–3,16 (6H, m), 2,34–3,80 (4H, m).

Beispiel 16

Nach dem in Beispiel 15 beschriebenen Vorgehen wurde 4-(N-Methylpiperazino)-2-morpholino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin hergestellt und aus Diethylether/

Petrolether zu farblosen Nadeln mit F. 114–115°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,95–3,06 (10H, m), 2,35 (3H, s), 3,33–3,60 (4H, m), 3,70 (8H, br s).

Das Dimaleat wurde aus Methanol/Isopropylalkohol zu farblosen Nadeln mit F. 150–151°C umkristallisiert.

Beispiel 17

12 g wasserfreies Piperazin wurde in 70 ml Benzol gelöst und zu der noch heissen Lösung wurden 5 g 4-Amino-2-chlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin gegeben. Nach Erwärmen während 3 h wurde das Gemisch unter vermindertem Druck konzentriert, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit 10%iger Salzsäure gewaschen und die wässrige Schicht alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in Ethanol in das Maleat umgewandelt und dieses aus Methanol/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei 4 g 4-Amino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-mono- bzw. dimaleat in Form von farblosen Nadeln mit F. 163–165°C erhalten wurden. Ein Teil des erhaltenen Maleats wurde in die freie Base umgewandelt und aus Dichlormethan/Petrolether zu farblosen Prismen mit F. 110–112°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,90–2,43 (3H, m), 2,56–3,16 (8H, m), 3,55–3,87 (4H, m), 4,93 (2H, br s).

Das Ausgangsmaterial 4-Amino-2-Chlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurde durch Erwärmen eines Gemischs von 2,4-Dichlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin, wässrigem Amoniak und Ethanol in einem verschlossenen Rohr während mehreren Stunden bei einer Badtemperatur von etwa 100°C hergestellt und aus Ethanol zu einem Produkt mit F. 196–197°C umkristallisiert.

Beispiel 18

Nach dem in Beispiel 17 beschriebenen Vorgehen wurde 4-Amino-2-(N-methylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin hergestellt und aus Dichlormethan/Petrolether zu farblosen Nadeln mit F. 140–141°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,90–3,10 (10H, m), 2,28 (3H, s), 3,47–3,83 (4H, m), 4,98 (2H, br s).

Das Dimaleat wurde aus Methanol zu farblosen Nadeln mit F. 168–170°C umkristallisiert.

Beispiel 19

Nach dem in Beispiel 17 beschriebenen Vorgehen wurde 4-Methylamino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin aus 2-Chlor-4-methylamino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und wasserfreiem Piperazin hergestellt und aus Benzol/Petrolether zu farblosen Nadeln mit F. 105–107°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,88 (1H, s), 1,95–2,40 (2H, m), 2,50–3,06 (8H, m), 2,95 (3H, d), 3,60–3,80 (4H, m), 4,68 (1H, m).

Das Dimaleat wurde aus Methanol/Isopropylalkohol zu farblosen Nadeln mit F. 172–174°C umkristallisiert.

Das Ausgangsmaterial 2-Chlor-4-methylamino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurde durch

Erwärmen eines Gemischs von 2,4-Dichlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin, einer wässrigen Lösung von Methylamin und Tetrahydrofuran in einem verschlossenen Rohr während mehreren Stunden bei einer Badtemperatur von etwa 100°C, Behandlung des Reaktionsgemischs auf übliche Art und Umkristallisation des erhaltenen Produkts aus Ethanol zu einem Endprodukt mit F. 171–172°C hergestellt.

NMR (CDCl₃)δ: 1,93–2,47 (2H, m), 2,53–3,20 (7H, m), 4,67–5,07 (1H, m).

Beispiel 20

Nach dem in Beispiel 18 beschriebenen Vorgehen wurde 4-Methylamino-2-(N-methylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin hergestellt und aus Dichlormethan/n-Hexan zu farblosen Nadeln mit F. 171–173°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 2,00–3,17 (13H, m), 2,33 (3H, s), 3,67–3,97 (4H, m), 4,43–4,83 (1H, m).

Beispiel 21

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Vorgehen wurde 2-[N-(o-Chlorbenzyl)piperazino]-4-methylamino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin aus 4-Methylamino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und o-Chlorbenzylchlorid hergestellt und aus Dichlormethan/Diethylether zu farblosen Nadeln mit F. 82–85°C umkristallisiert.

NMR (CDCl₃)δ: 1,95–2,36 (2H, m), 2,42–3,08 (8H, m), 2,93 (3H, d), 3,60–3,95 (4H, m), 3,64 (2H, s), 4,60 (1H, m), 7,07–7,65 (4H, m).

Das Dihydrochlorid wurde aus Methanol/Aceton zu farblosen Nadeln mit F. 195–198°C umkristallisiert.

Beispiel 22

Ein Gemisch von 10 g 2-Chlor-4-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin, 10 g Piperazin und 50 ml Benzol wurde bei einer Badtemperatur von 70–80°C während 4 h erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die erhaltene Lösung wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und die erhaltenen Kristalle gründlich mit Diethylether gewaschen, wobei mit 61% Ausbeute 7,3 g 2-Piperazino-4-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin erhalten wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 1,57–2,30 (6H, m), 1,83 (1H, s), 2,40–2,97 (8H, m), 3,37–3,83 (8H, m).

Die erhaltenen Kristalle wurden dann in noch heissem Zustand mit einem geringen Überschuss von Maleinsäure zur Reaktion gebracht und die dabei erhaltenen Kristalle aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert, wobei 2-Piperazino-4-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-maleat in Form von farblosen Nadeln mit F. 183°C erhalten wurde.

Das Ausgangsmaterial 2-Chlor-4-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurde folgendermassen hergestellt:

In 120 ml einer methanolischen Lösung von 9 g Kaliumhydroxid wurden bei Zimmertemperatur 20 g Ethyl-3-oxotetrahydrothiopyran-2-carboxylat eingerührt. Dann wurde dem Gemisch ein geringer Mengenanteil S-Methylisothioharnstoff-hydrobromid zugesetzt und das Rühren während 2 h

fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Eiswasser geschüttelt und mit Essigsäure angesäuert. Die ausgefallten Kristalle wurden abfiltriert und aus Essigsäure umkristallisiert, wobei 4-Hydroxy-2-methylthio-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form von farblosen Nadeln mit F. 248°C erhalten wurde.

NMR (DMSO-d₆)δ: 1,90–3,10 (6H, m), 2,50 (3H, m).

24 g der erhaltenen Kristalle wurden zu einem Gemisch von 120 ml Essigsäure und 70 ml Wasser gegeben und das Gemisch wurde während 50 h auf Rückflusstemperatur erwärmt. Nach Abkühlen wurden die ausgefallten Kristalle abfiltriert und aus N,N-Dimethylformamid umkristallisiert, wobei mit 92% Ausbeute 19 g 2,4-Dihydroxy-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin mit F. oberhalb 300°C erhalten wurden.

NMR (DMSO-d₆)δ: 1,80–2,23 (2H, m), 2,30–2,67 (2H, m), 2,70–3,00 (2H, m), 10,84 (1H, br s), 11,50 (1H, br s).

Ein Gemisch von 6 g der erhaltenen Kristalle, 15 ml Phosphoroxchlorid und 1 ml N,N-Dimethylanilin wurde während 3 h auf Rückflusstemperatur erwärmt. Nach Abkühlung wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und die erhaltenen Kristalle aus Dichlormethan/n-Hexan umkristallisiert, wobei mit 83% Ausbeute 6 g 2,4-Dichlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form von farblosen Prismen mit F. 110°C erhalten wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 2,07–2,60 (2H, m), 2,78–3,37 (4H, m).

20 g der erhaltenen Kristalle wurden in 80 ml Dichlormethan gelöst und in die Lösung unter Kühlung mit Eiswasser 20 ml Pyrrolidin eingetroffen, wonach während 3 h gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, wobei mit 24% Ausbeute 17 g 2-Chlor-4-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form von farblosen Prismen mit F. 76°C erhalten wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 1,50–2,43 (6H, m), 2,50–3,10 (4H, m), 3,53–4,03 (4H, m).

Beispiel 23

Ein Gemisch von 10 g 2-Chlor-4-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und 25 ml N-methylpiperazin wurde bei einer Badtemperatur von 70–80°C während 5 h erwärmt. Nach Abkühlung wurden 70 ml Chloroform und danach Wasser zugesetzt und die Chloroformschicht dann abgetrennt und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie über Aluminiumoxid und Eluierung mit Ethylacetat gereinigt, wobei mit 72% Ausbeute 9 g einer hellgelben öligen Substanz erhalten wurden.

Die erhaltene ölige Substanz wurde dann in Ethanol gelöst und mit einem geringen Überschuss Maleinsäure versetzt, um das Gemisch im noch heissen Zustand reagieren zu lassen. Die erhaltenen Kristalle wurden aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert, wobei 2-(N-Methylpiperazino)-4-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-maleat in Form von farblosen Nadeln mit F. 191°C erhalten wurde.

Beispiel 24

Nach dem in Beispiel 22 beschriebenen Vorgehen, wurden

aus 10 g 2-Chlor-4-morpholino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und 30 g Piperazin mit 93% Ausbeute 11 g 4-Morpholino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form eines hellgelben, kristallinen Pulvers hergestellt.

NMR (CDCl₃)δ: 1,80 (1H, s), 1,93–2,33 (2H, m), 2,53–3,02 (8H, m), 3,17–3,50 (4H, m), 3,52–3,87 (8H, m).

Das erhaltene kristalline Pulver wurde in Ethanol mit Maleinsäure zur Reaktion gebracht und die erhaltenen Kristalle wurden aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert, wobei 4-Morpholino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form von farblosen Nadeln mit F. 161°C erhalten wurde.

Das Ausgangsmaterial 2-Chlor-4-morpholino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurde nach dem in Beispiel 22 beschriebenen Vorgehen durch Reaktion von 6,5 g 2,4-Dichlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin mit 20 ml Morpholin und Umkristallisation der erhaltenen Kristalle aus Dichlormethan/n-Hexan zu farblosen Nadeln mit F. 91°C hergestellt.

NMR (CDCl₃)δ: 1,90–2,40 (2H, m), 2,60–3,10 (4H, m), 3,27–3,93 (8H, m).

Beispiel 25

Ein Gemisch von 6,5 g 2-Chlor-4-morpholino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und 15 ml N-Methylpiperazin wurde bei einer Badtemperatur von 70–80°C während 3 h erwärmt. Nach Abkühlung wurde das Reaktionsgemisch mit Chloroform extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und die erhaltenen Kristalle wurden aus Dichlormethan/n-Hexan umkristallisiert, wobei mit 69% Ausbeute 5,5 g 2-(N-Methylpiperazino)-4-morpholino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form von farblosen Nadeln mit F. 100°C erhalten wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 2,00–2,60 (6H, m), 2,30 (3H, s), 2,62–3,03 (4H, m), 3,27–3,57 (4H, m), 3,63–3,97 (8H, m).

Die erhaltenen Kristalle wurden in Ethanol mit Maleinsäure zur Reaktion gebracht und die gebildeten Kristalle aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert, wobei 2-(N-Methylpiperazino)-4-morpholino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-mono- bzw. -dimaleat in Form von farblosen Prismen mit F. 169°C erhalten wurde.

Beispiel 26

In ein Gemisch von 3 g 4-Morpholino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin, 4 g Kaliumcarbonat und 30 ml N,N-Dimethylformamid wurden bei Zimmertemperatur unter Rühren 1,6 g Benzylchlorid eingetropfelt, wonach das Gemisch während 5 h gerührt wurde. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und die erhaltenen Kristalle wurden aus Diethylether/Petrolether umkristallisiert, wobei mit 82% Ausbeute 3,1 g 2-(N-Benzylpiperazino)-4-morpholino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin in Form von hellgelben Prismen mit F. 125°C erhalten wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 1,82–3,03 (10H, m), 3,08–3,93 (12H, m), 3,47 (2H, s), 6,95–7,40 (5H, m).

Die erhaltenen Kristalle wurden in Ethanol mit Maleinsäure zur Reaktion gebracht und die gebildeten Kristalle aus

Ethanol/Diethylether umkristallisiert, wobei 2-(N-Benzylpiperazino)-4-morpholino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-maleat in Form von farblosen Nadeln mit F. 197°C erhalten wurde.

Beispiel 27

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Vorgehen wurde gemäss Beispiel 11 hergestelltes 2-Dimethylamino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin mit Benzylbromid zur Reaktion gebracht, wobei 4-(N-Benzylpiperazino)-2-dimethylamino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin erhalten und aus Dichlormethan/Diethylether zu farblosen Prismen mit F. 106–108°C umkristallisiert wurde.

NMR (CDCl₃)δ: 1,95–2,40 (2H, m), 2,45–3,02 (8H, m), 3,09 (6H, s), 3,33–3,65 (4H, m), 3,54 (2H, s), 7,13–7,45 (5H, m).

Das Dihydrochlorid wurde aus Methanol/Aceton zu farblosen Prismen mit F. 199–205°C umkristallisiert.

Beispiel 28

Nach dem in Beispiel 20 beschriebenen Vorgehen wurden 6 g 2-Chlor-4-(2-hydroxyethyl)amino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin mit 15 g N-Methylpiperazin zur Reaktion gebracht, wobei 7,2 g 4-(2-Hydroxyethyl)amino-2-(N-methylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin erhalten und aus Methanol/Diethylether zu farblosen Prismen mit F. 162–164°C umkristallisiert wurden.

NMR (CDCl₃)δ: 1,93–3,20 (10H, m), 2,35 (3H, s), 3,42–3,96 (9H, m), 5,00–5,35 (1H, m).

Das Dimaleat wurde aus Ethanol/Wasser zu farblosen Prismen mit F. 169–172°C umkristallisiert.

Das Ausgangsmaterial 2-Chlor-4-(2-hydroxyethyl)amino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin wurde nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehen aus 2,4-Dichlor-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin und Ethanolamin und Umkristallisation aus Methanol zu farblosen Nadeln mit F. 139–140°C hergestellt.

Beispiel 29

Nach dem in Beispiel 17 beschriebenen Vorgehen wurde 2-Chlor-4-(2-hydroxyethyl)amino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin mit wasserfreiem Piperazin zur Reaktion gebracht, wobei 4-(2-Hydroxyethyl)amino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin erhalten und aus Ethanol zu farblosen Nadeln mit F. 116–120°C umkristallisiert wurde.

NMR (CDCl₃)δ: 1,95–2,43 (2H, m), 2,56–3,22 (10H, m), 3,43–3,97 (8H, m), 5,00–5,33 (1H, m).

Das Dimaleat wurde aus Methanol/Diethylether zu farblosen Nadeln mit F. 169–171°C umkristallisiert. Die pharmakologischen Wirkungen und akute Toxizität von typischen Beispielen von erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I bzw. pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionsalzen davon, wurden, wie nachstehend detailliert erläutert, im Vergleich mit einigen Verbindungen aus dem Stand der Technik, ermittelt. In den Versuchen gelangten die nachstehenden Verbindungen A–H zum Einsatz:

Verbindung A: 4-Amino-2-(N-methylpiperazino)-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-dimaleat (Beispiel 18)

Verbindung B: 4-Methylamino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-dimaleat (Beispiel 19)

Verbindung C: 2-Amino-4-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-dimaleat (Beispiel 1)

Verbindung D: 4-Amino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-dimaleat (Beispiel 17)

Verbindung E: 2-Piperazino-4-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-dimaleat (Beispiel 22)

Verbindung F: 2-(N-Methylpiperazino)-4-pyrrolidino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-dimaleat (Beispiel 23)

Verbindung G: 4-Morpholino-2-piperazino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-dimaleat (Beispiel 24)

Verbindung H: 2-(N-Methylpiperazino)-4-morpholino-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidin-dimaleat (Beispiel 25)

5 Hypoglykämische Wirkung

a) Auswirkung auf Alloxan-Diabetes-Mäuse

Über eine Schwanzvene wurden männlichen ddY-Mäusen von 28,2–29,5 g Lebendgewicht eine Dosierung von 40 mg/kg Alloxan intravenös injiziert. 7 d nach der Injektion wurde den Mäusen die Testverbindung oral verabreicht und vor und 2 h nach der Verabreichung der Testverbindung wurde der Blutzuckergehalt bestimmt. Die Teste und erhaltenen Resultate sind in Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Anzahl Mäuse	Blutzuckergehalt	
			mg/dl Durchschnitt \pm S.E.	% Veränderung
Blindversuch	–	8	322,6 \pm 30,3	–
Verbindung E	200	8	205,5 \pm 29,3**	–36,3
Verbindung G	200	7	195,2 \pm 39,7*	–39,5
Buformin [1-Butylbiguanidin]	150	8	273,3 \pm 28,7	–15,3
Tolbutamid [1-Butyl-3-(p-tolylsulfonyl)-Harnstoff]	500	7	278,4 \pm 25,7	–13,7

* P < 0,05 ** P < 0,01
(Student's t-Test)

Aus Tabelle 1 geht hervor, dass die erfindungsgemässen Verbindungen E und G bei einer Dosierung von 200 mg/kg signifikante hypoglykämische Wirkung zeigen. Andererseits zeigen die getesteten Vergleichsverbindungen Buformin und Tolbutamid bei einer Dosierung von 150 mg/kg bzw. 500 mg/kg schwache Hypoglykämische Wirkung, die jedoch im Vergleich zur Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen unbedeutend ist.

35 b) Auswirkung auf Alloxan-Diabetes-Ratten

(1) Über eine Schwanzvene wurde männlichen Wistar-Ratten von 200–218 g Lebendgewicht intravenös je 30 mg/kg Alloxan injiziert. 3 d nach der Injektion wurde den Ratten die Testverbindung oral verabreicht und vor und 2 h nach der Verabreichung der Testverbindung der Blutzuckergehalt bestimmt. Die Testbedingungen und -resultate sind in Tabelle 2 angeführt.

Tabelle 2

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Anzahl Ratten	Blutzuckergehalt	
			mg/dl Durchschnitt \pm S.E.	% Veränderung
Blindversuch	–	5	34,47 \pm 13,6	–
Verbindung G	100	6	286,3 \pm 76**	–30,2
Buformin	100	6	275,5 \pm 6,0*	–22,9
Tolbutamid	300	6	285,2 \pm 2,8**	–18,6

* P < 0,01 ** P < 0,001
(Student's t-Test)

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass die erfindungsgemässe Verbindung G wie auch die Vergleichsverbindungen Buformin und Tolbutamid bei den angegebenen Dosierungen signifikante hypoglykämische Wirkung aufweisen, diejenige der erfindungsgemässen Verbindung G jedoch am stärksten ist.

(2) Männlichen 9–10 W Wistar-Ratten mit 240–280 g

Lebendgewicht wurde intravenös je 18 mg/kg Alloxan injiziert. 3 d nach der Injektion wurde den Ratten die Testverbindung nach 4 h fasten oral verabreicht und vor sowie 1, 2 und 3 h nach der Verabreichung der Testverbindung wurde der Blutzuckergehalt in aus der Jugularvene entnommenen Blutproben nach der o-Toluidin/Borsäure-Methode bestimmt. Die Testbedingungen und -resultate sind in Tabelle 3 angeführt.

Tabelle 3

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Blutzuckergehalt (mg/kg) Durchschnitt \pm S.E.			
		vor	nach 1 h	nach 2 h	nach 3 h
Blindversuch	-	187,5 \pm 9,8	207,5 \pm 12,1	189,2 \pm 17,0	183,3 \pm 24,7
Verbindung G	100	189,5 \pm 9,4	141,3 \pm 10,4**	130,6 \pm 12,6*	130,3 \pm 10,3

*P < 0,05 ** P < 0,001
(Student's t-Test)

c) Auswirkung auf Alloxan-Diabetes-Mäuse

Über eine Schwanzvene wurde Testgruppen von je 10 männlichen 5W ddY-Mäusen mit 23–27 g Lebendgewicht intravenös je 50 mg/kg Alloxan injiziert. 7 d nach der Injektion wurde den Mäusen die Testverbindung oral verabreicht und 3 h danach wurden die Mäuse getötet und Blutproben entnommen, in denen der Blutzuckergehalt nach der o-Toluidin/Borsäure-Methode bestimmt wurde. Die prozentuale Inhibierung wurde aus den Durchschnittswerten der jeweiligen Testgruppe und dem Blindversuch errechnet und eine 20% inibierend wirksame Dosierung (ED₂₀) wurde anhand einer Dosierungs-Ansprechkurve ermittelt. Die jeweiligen Testbedingungen und -resultate sind in Tabelle 4 angegeben.

d) Auswirkung auf Normalmäuse

Männlichen 6W ddY-Mäusen wurde die Testverbindung oral verabreicht und 3 h danach wurden die Mäuse getötet und eine Blutprobe entnommen, in welcher der Blutzuckergehalt bestimmt und der ED₂₀-Wert ermittelt wurden, wie vorstehend unter c) beschrieben. Die erhaltenen Resultate sind ebenfalls in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4

Testverbindung	ED ₂₀ -Wert (mg/kg)	
	Diabetesmäuse	Normalmäuse
A	60	127
B	53	37
C	47	230
D	52	11

Auswirkung auf Inhibierung von Blutplättchen-Aggregation

Eine aus der Jugularvene von unästhetisierten männlichen Kaninchen mit 2,2–2,6 kg Lebendgewicht entnommene Blutprobe wurde mit einer 3,8%igen wässrigen Lösung von Natriumcitrat im Volumenverhältnis 9:1 vermischt und das Gemisch bei 1000/min während 10 min zentrifugiert um ein blutplättchenreiches Plasma mit etwa 5×10^5 Blutplättchen/mm³, nachstehend mit «PRP» bezeichnet, zu erhalten. Zu 180 µg des erhaltenen PRP wurden 10 µg der Testverbindung in wässriger Lösung gegeben und 2 h danach wurde das Gemisch mit entweder einer Lösung von Adenosin-diphosphat (ADP) zur Erzielung einer Endkonzentration von 5×10^{-6} mol, oder eine Lösung von Natriumarachidonat zur Erzielung einer Endkonzentration von 5×10^{-4} mol, oder Collagen versetzt. Die prozentuale Blutplättchen-Aggregation wurde mittels eines Aggregometers bestimmt und daraus der IC₅₀-Wert der Inhibierung der Blutplättchen-Aggregation der jeweiligen Testverbindung errechnet und in mol ausgedrückt. Die erhaltenen Testresultate sind in Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 5

Testverbindung	ADP IC ₅₀ (mol)	Arachidonsäure IC ₅₀ (mol)	Collagen, 5×10^{-4} g/ml Inhibierung (%)
F		$3,0 \times 10^{-5}$	73
G	$1,5 \times 10^{-4}$	$7,5 \times 10^{-4}$	95
H	$1,0 \times 10^{-3}$	$8,4 \times 10^{-6}$	65
Acetylsalicylsäure («Aspirin»)	$2,0 \times 10^{-3}$	$1,8 \times 10^{-4}$	46

Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, dass die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I bzw. deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, gegenüber der Vergleichsverbindung «Aspirin» stark inibierende Wirkung gegen/durch verschiedene Mittel verursachte Blutplättchen-Aggregation aufweisen.

Antihistaminwirkung

Das Ileum von männlichen Hartley-Meerschweinchen mit 350–400 g Lebendgewicht wurde extrahiert und in einem 40 ml Tyrode-Lösung enthaltenden Magnusrohr suspendiert und über einen isotonischen Hebel wurde die Muskelbewegung auf einem Russpapier aufgezeichnet. Die Temperatur der Lösung im Magnusrohr wurde während des Tests auf $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ gehalten und der Lösung wurde vor Beginn des Tests die jeweilige Testverbindung zugesetzt. Nach 5 min wurde Histamin zugegeben und der jeweilige pA₂-Wert wurde nach der Methode der kumulativen Technik errechnet. Die erhaltenen Testresultate sind in Tabelle 6 angegeben.

Tabelle 6

Testverbindung	pA ₂ -Wert
Verbindung E	7,37
Verbindung F	7,69
Diphenhydramin	7,40

Aus Tabelle 6 geht hervor, dass die erfindungsgemässen Testverbindungen E und F eine der bekannten Vergleichsverbindung Diphenhydramin praktisch gleichwertige Antihistaminwirkung aufweisen.

Akute Toxizität

Männlichen ddY-Mäusen mit 24 ± 2 g Lebendgewicht wurde die jeweilige Testverbindung entweder oral (p.o.) verabreicht oder intravenös (i.v.) über eine Schwanzvene injiziert. Der jeweilige LD₅₀-Wert wurde nach der von Behrens-Kärber in «Arch.exp. Path.Parmak.», 177, 379 (1935) beschriebenen Methode aus der Mortalität eine Woche nach der Verabreichung der Testverbindung errechnet. Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle 7 angegeben.

Tabelle 7

Testverbindung	LD ₅₀ (mg/kg)	
	i.v.	p.o.
A	-	1,450
B	-	580
C	-	1,400
D	-	820
E	125	1,170
F	100	1,250
G	135	960
H	200	1,580